

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

178

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ernesto MARTY de CARDENAS

Né le 22 décembre 1907, à La Havane (Cuba)

PROPHYLAXIE DE
LA FIÈVRE JAUNE
SES TESTS DE PROTECTION

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ernesto MARTY de CARDENAS

Né le 22 décembre 1907, à La Havane (Cuba)

PROPHYLAXIE DE
LA FIÈVRE JAUNE
SES TESTS DE PROTECTION

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1935

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	BEZANÇON.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	N.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	Clinique obstétricale.		
ÉCALLE			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

Bien tendre souvenir d'amour.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Médecine coloniale
Conseiller technique du Ministre de la Santé Publique
Inspecteur général des Services techniques d'hygiène
à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MADAME LYLA HIDALGO DE CONILL

*Ce faible témoignage de ma profonde
gratitude.*

A M. LE PROFESSEUR A. RECIO

*Qui a si patiemment contribué à cette
étude, hommage de reconnaissance et de
sincère amitié.*

A M. LE DOCTEUR L. LAFOURCADE

Comme expression de ma sincère amitié.

LA FIÈVRE JAUNE

SES TESTS DE PROTECTION

AVANT-PROPOS

Les données nouvelles sur l'étude de la fièvre jaune nous ont poussé à ébaucher dans cette thèse une étude récapitulative sur les faits principaux qui dirigent la prophylaxie moderne de cette maladie.

Le typhus amaril ou *vomito negro* est considéré depuis toujours comme une maladie pestilentielle. On connaît les graves ravages que causa cette terrible maladie tropicale chez les pionniers de la découverte de l'Amérique (1492), et de l'exploration africaine (milieu du XIX^e siècle). Non seulement ils l'ont rencontrée sur leur chemin parmi la population indigène, mais encore elle constitua pour eux-mêmes un véritable fléau. Ces vaillants conquérants perdirent la plupart de leurs effectifs par le typhus amaril qui les décima.

Cette peste tropicale fut pendant de longues années une barrière à la colonisation de régions richissimes qui nous ont apporté les trésors inesti-

mables de leur végétation exubérante et de leur sol fécond.

Le génie de la médecine, par l'hygiène et par ses découvertes de plus en plus audacieuses, les ont rendues chaque jour plus habitables. Nous allons voir à la suite de quels travaux et par quels moyens.

INTRODUCTION

La prophylaxie de cette maladie à travers les temps a suivi des modifications qui ont été l'apanage de l'étude de son étiologie.

Ainsi, nous avons divisé l'étude de la fièvre jaune, en tenant compte de son histoire, de sa prophylaxie et aussi de sa meilleure compréhension, en trois étapes ou périodes bien différenciées.

La première de ces périodes s'étend de 1495 à 1881, étant donné qu'en 1495 on trouve dans la littérature historico-médicale, la première description d'une épidémie qui, par sa ressemblance avec la fièvre jaune, ne donne lieu à aucun doute, et qui attaqua les Espagnols et les Indiens dans l'île Hispaniola (Saint-Domingue), en causant la mort de la plupart d'entre eux.

L'espace de temps entre 1495 et 1881 représente l'époque la plus ancienne ; nous la décrirons dans le premier chapitre.

La deuxième période commence en 1881, lors de la découverte de la transmission du virus par un insecte (Finlay), pour terminer en 1927. Nous commencerons cette période, au sein de laquelle prirent

naissance les bases fondamentales de la prophylaxie, dans le deuxième chapitre.

Enfin, la troisième nous mène de 1927, date marquée par l'expérience qui consiste à transmettre la fièvre jaune au macaque (Stokes, Bauer, Hudson), à nos jours, où les essais avec les tests de protection, la séro-vaccination, etc., donneront un grand pas en aide de la prophylaxie et contribueront à l'extinction des foyers endémiques de fièvre jaune.

•

CHAPITRE I

La première époque (1495-1881), c'est-à-dire avant que les travaux du savant cubain Carlos J. Finlay aient paru, une grande ignorance régnait dans les milieux médicaux sur l'étiologie et la prophylaxie de la fièvre jaune.

En étudiant la littérature historico-médicale, on remarque que dans les premiers cent cinquante ans après la découverte de l'Amérique, malgré la pauvreté des renseignements positifs, on peut identifier les épidémies de Saint-Domingue, Nombre de Dios, Darien, Cartagena, Portobelo et Vera-Cruz, comme étant du typhus amaril, car c'était sans doute la seule maladie capable de causer de tels dommages dans ces contrées.

Ainsi, les analogies que présentent les épidémies observées avec les noms de « peste ou épidémie des Antilles françaises » en 1648-1649 et celui de *vomito negro* à La Havane en 1761 ont permis d'affirmer qu'il s'agissait de la même maladie : la fièvre jaune.

En 1648, une terrible « peste » attaqua les Antilles françaises, « San Cristobal » et la « Guadeloupe », mais, bien avant, en 1635, Du Tertre avait décrit

une certaine maladie qu'on nommait communément « coup de barre » et qui causa, à ceux qui en furent surpris, un mal de tête fort violent, accompagné de battements d'artères aux tempes et de troubles dyspnéiques avec lassitude et douleurs des cuisses, comme si l'on avait été frappé d'un véritable « coup de barre », ce qui donna d'ailleurs lieu à cette dénomination.

A la Martinique, aussi le « mal de Siam » avait causé maints ravages. Ce nom « mal de Siam » que les Martiniquais donnaient à la fièvre jaune provient de l'arrivée du bateau « Oriflamme » venant de Siam ; le dit bateau avait fait escale dans le port de Santos (Brésil) où la fièvre jaune sévissait depuis des années.

Cette maladie fut funeste aux Européens qui venaient coloniser l'Amérique ; on compte parmi les victimes le grand amiral anglais Nevil dans le port de Matanzas (Cuba) en 1697, ainsi que le fondateur des colonies françaises du Mississipi : Pierre Lemoyne de Iberville, en 1716, à la Havane.

A cette époque où le diagnostic était si incertain, le typhus amaril, la « fièvre de borras », la « fièvre bilieuse hémoglobínurique », etc... étaient couramment confondus par les médecins les plus experts.

Tous les travaux scientifiques de cette période s'orientèrent vers la clinique de cette maladie et sa différenciation d'avec le paludisme et les autres fièvres mentionnées ci-dessus.

La médecine, à ce moment, ne savait pas quelle thérapeutique employer contre une maladie qui se

propageait par l'air et le contact, qui commençait sa terrible évolution avec prostration, maux de tête et de ceinture, suivis de fièvres aiguës., pour se terminer avec le délire et des vomissements de sang noir.

La prophylaxie était primitive, l'on pensa aux marécages, aux mauvaises odeurs comme étiologie de la peste ; et l'on en conclut que seul l'isolement et les « quarantaines » comptaient pour épargner aux habitants le terrible fléau amaril qui les terrassait.

Les Indiens du Mexique (Aztecas) du temps de l'empereur Montezume (seizième siècle) ignoraient totalement la prophylaxie de cette maladie comme le fait remarquer dans une lettre fort intéressante adressée à Finlay, l'évêque de Merida (Mexique) (Carrillo, avril 1892). Leur méthode consistait à remplacer le nombre de victimes causées par le typhus amaril à la Vera-Cruz par autant d'individus originaires des hauts plateaux de la région. Ils fomentaient ainsi la maladie, au lieu d'aider à son anéantissement.

Les précautions à prendre en temps de fièvre jaune étaient déjà très nombreuses, comme nous allons le voir dans ce paragraphe que nous empruntons au *Traité théorique et clinique* de Bérenger-Féraud (1891).

... « Quelle que soit la condition dans laquelle se trouvent les individus exposés à contracter la fièvre jaune, c'est-à-dire qu'ils soient sur un navire ou à terre, dans la zone tropicale ou dans les régions tempérées, il ne faut pas oublier de signaler en première

ligne qu'en temps de menace épidémique ou épidémie confirmée, *l'action du soleil* est éminemment favorable à l'éclosion et à la propagation de la maladie.

... En un mot et sans que j'aie besoin d'insister plus longuement, il faut éviter avec soin l'action directe des rayons solaires chez les individus en réceptivité de fièvre jaune... »

Il parla aussi de la température élevée, de la ventilation des locaux, de l'humidité de l'atmosphère ainsi que de la propreté corporelle.

Lorsqu'un décès de fièvre jaune s'est produit à bord d'un navire, ce grand hygiéniste a donné des mesures draconiennes :

... « Il faut, non seulement jeter le corps à la mer, mais aussi y jeter tous les effets à usage, la literie, etc., qui lui ont servi. Il vaut mieux cent fois, dans ce cas, pécher par excès que par défaut, et admettre que les corps les plus inoffensifs, ou les réfractaires à l'infection, en apparence, peuvent devenir des réceptacles de germes amarils.

CHAPITRE II

Le commencement de cette période (1881), où prirent naissance les bases fondamentales de la prophylaxie contemporaine de la fièvre jaune, fut déterminé par la découverte de la transmission du typhus amaril d'homme à homme par un insecte (*Culex mosquito*).

L'observation, faite par Finlay à La Havane, fut communiquée à l'Académie des Sciences de cette ville dans une étude intitulée : *Le moustique hypothétiquement considéré comme agent de transmission de la fièvre jaune*. Cette découverte a rendu célèbre son auteur et a marqué une ère nouvelle dans l'histoire de cette maladie.

La théorie culicienne de Finlay fut confirmée quelques années plus tard (1899) par la commission américaine (composée par Carrol, Reed, Lazear et Agramonte) qui s'était rendue à Cuba à ces effets.

La théorie culicienne de Finlay fut confirmée aussi par la commission brésilienne (Ribas, Lutz, Barreto, Barros et Rodriguez) en 1903 à Sao-Paolo, ainsi que par la mission française de l'Institut Pasteur (Marchaux, Salimbeni et Simond en 1903 à Rio-de-Janeiro (Brésil).

La prophylaxie à cette période est mise en pratique d'après les conclusions fournies par la commission américaine (1899), dont voici le résumé :

- 1^o Lutte anti-larvaire ;
- 2^o Destruction des « gîtes » dans la ville et ses alentours ;
- 3^o Surveillances de toute collection d'eau ;
- 4^o Pétrolage des étendues d'eau qu'on ne peut assécher dans la ville (créneaux et égouts ouverts) ;
- 5^o Désinsectisation des locaux, navires, wagons, etc., venant de régions infectées ;
- 6^o A l'intérieur des habitations, grillage aux fenêtres, emploi de la moustiquaire ;
- 7^o A l'extérieur : se munir d'un masque de gaze hermétique, de gants et de bottes ; ou éviter de sortir entre 5 heures du soir et 6 heures du matin ;
- 8^o Isolement vis-à-vis des suspects pendant les six premiers jours en chambres grillagées. Cette dernière mesure s'applique à tout individu venant des régions contaminées et à tout févreux en période d'épidémie.

a) MESURES A PRENDRE POUR ÉVITER LES NICHÉES
DE MOUSTIQUES.

Les larves du moustique *Stegomyia* peuvent se présenter partout où l'eau se dépose et reste en état de stagnation pendant plusieurs jours.

Pour éviter cela il faut principalement établir un drainage approprié, ou bien remplir de substance minérale les dépressions du terrain, afin de contribuer de la sorte à un dessèchement plus rapide.

Les larves de ces moustiques considérés depuis la moitié du siècle dernier de l'espèce domestique ne se trouvent généralement pas dans les flaques d'eau, les bourbiers, mais c'est surtout autour des habitations de l'homme et dans l'intérieur des maisons que nous découvrons leurs nichées. Partout où l'eau déposée se conserve relativement propre : les récipients qui protègent les pattes des gardes-à-manger contre la montée des fourmis, les vases à fleurs, l'écoulement des glaciers de ménage, les réservoirs pour l'usage journalier, les fonds des verres et des bouteilles que l'on met sur les murs pour en éviter l'escalade, les tiges des feuilles de certaines plantes sont des endroits favoris où la femelle *Stegomya* dépose ses œufs.

Il est certain que beaucoup de ces nichées peuvent se détruire facilement, mais dans les villages où faute d'un aqueduc, les habitants se voient obligés d'avoir toute espèce de dépôts d'eau pour l'usage domestique, il faut recourir à des moyens qui tendent à éviter que les moustiques y déposent leurs œufs.

Il suffit pour cela de limiter la variété des récipients d'eau à un ou deux modèles seulement, soit des réservoirs métalliques ou en bois, soit simplement des barils ou des tonneaux *ad hoc*, mais il est essentiellement indispensable que chacun de ces récipients soit muni d'un couvercle en bois ou en toile métallique.

Le dépôt doit avoir dans sa partie inférieure un robinet qui permette de prendre de l'eau sans le découvrir.

Dans les autres petits récipients d'eau et d'usage constant, on évite le développement de larves de moustiques, en ayant soin de les vider tous les jours.

b) DESTRUCTION DES LARVES.

Dans certains endroits il n'est guère possible ou cela reviendrait trop cher, de drainer ou terrer le sol, comme par exemple sur les récifs qui bordent le littoral et quelques localités argileuses, de même que partout où l'eau afflue régulièrement, surtout pendant la saison des pluies.

Il faut d'abord éviter que les larves qui se sont formées dans ces parages puissent arriver à leur dernière métamorphose et se transformer en moustiques adultes.

Il y a plusieurs méthodes, mais la plus simple est celle qui est la plus recommandée par la plupart des auteurs, elle consiste à recouvrir la surface des flaques d'eau et bourbiers d'une couche de pétrole brut.

On obtient ainsi un double résultat : d'abord les insectes auxquels l'odeur du pétrole répugne n'y déposent pas leurs œufs, et dans le cas où ils l'essayeraient, ils seraient pris aux pattes et expireraient au moment de la ponte. En outre, les larves qui se seraient développées dans les flaques d'eau meurent infailliblement asphyxiées par l'obstruction de leur siphon respiratoire.

On a calculé que 10 centimètres cubes de pétrole suffisent pour une superficie de 1 mètre carré, mais on doit en employer une plus grande quantité si l'on désire obtenir un résultat satisfaisant.

Dans les dépôts d'eau qui mesurent plus 100 mètres carrés de superficie, on doit verser le pétrole au moyen d'un arrosoir sur toute son étendue, de façon à ce qu'il tombe sur l'eau en forme de petites gouttes qui tendent ensuite à confluer.

Pour les grands dépôts d'eau, comme les citernes, les cuiviers, les fontaines d'ornement, les œils d'eau, etc..., qu'on utilise pour l'usage domestique et que pour d'autres raisons on ne peut pétroliser, nous avons la ressource d'y introduire des petits poissons de couleurs... etc., qui dévorent les larves d'insectes et ne permettent pas que l'eau où ils vivent se convertisse en une nichée de moustiques.

En limitant par ces moyens la production des moustiques *Stegomyia* à sa plus simple expression, on peut éviter, peut-être mieux que par n'importe quelle autre méthode, la propagation de la fièvre jaune, puisque l'infection de l'insecte résulte ainsi plus éventuelle.

Pour chercher les nichées de moustiques et les attaquer, il faut posséder quelque expérience, car les caractères topographiques du quartier, la classe d'habitation et les habitudes et conditions des habitants sont d'une grande importance.

On facilite ces travaux en renouvelant dans les maisons les robinets usés, en évitant l'accumulation

d'immondices dans les terrains vagues, ainsi que des verres cassés, des bouteilles qui pourraient retenir de petites quantités d'eau.

c) DESTRUCTION DES MOUSTIQUES INFECTÉS.

Le moyen le plus efficace que l'on connaisse consiste à les asphyxier au moyen de gaz qui, pénétrant jusqu'aux coins les plus cachés, leur donne la mort.

Pour diriger la fumigation des maisons infectées, il faut plus de soins et même d'expérience que pour la destruction des larves et leurs nichées. Les défauts dans l'emploi technique de la fumigation entraîne des graves périls et peuvent avoir pour résultat de faire fuir les moustiques et les disséminer à des grandes distances de leur foyer d'infection.

La fumigation peut se diviser en deux parties :

- 1^o la préparation de l'édifice ;
- 2^o le procédé de la fumigation proprement dite.

1^o *Préparation de l'édifice pour la fumigation.* — La première chose que l'on doit faire est de fermer toutes les portes et fenêtres qui communiquent avec l'extérieur laissant seulement une porte pour l'entrée et la sortie des ouvriers. Si c'est une maison à portique, il faut couvrir celui-ci avec une grosse toile et alors on commence à coller du papier sur toutes les fentes, autour des portes et des fenêtres extérieures d'abord et ensuite autour des intérieures divisant la maison en

différents appartements ou habitations isolées pour l'objet de la fumigation.

Cela fait, on introduit les appareils nécessaires à la fumigation et on les place dans les endroits les plus appropriés ; on ouvre ensuite tous les tiroirs, armoires, malles, etc..., on éloigne les meubles des murs à la distance d'un pied et on allume les fumigateurs. Aussitôt après l'ouvrier doit atteindre la porte de sortie en ayant soin de bien sceller les portes des divers appartements à mesure qu'il les traverse. Une fois que la porte de sortie est scellée on commence la fumigation du portique en fermant hermétiquement la toile qui le couvre.

C'est un bon procédé de placer dans différents endroits des habitations qu'on va fumiger des cages en toile métallique renfermant des moustiques témoins qui servent à prouver l'efficacité de la fumigation.

2^o Procédé des fumigations. — On doit tenir compte que tous les gaz insecticides que nous connaissons exercent une influence nuisible sur certaines substances. Pour cette raison on peut permettre de retirer des habitations que l'on va fumiger, des substances alimentaires, du savon, du tabac, etc. Les objets de métal se protègent contre l'action de l'acide sulfureux en les couvrant d'une couche légère de graisse ou de vaseline.

Le pyrèthre est peut-être le moins actif des culicides. En le brûlant dans la proportion de deux livres par mille pieds cubiques d'espace, on obtient l'asphy-

xie permanente d'un nombre limité de moustiques, qui devront être recueillis ensuite pour le soumettre à la crémation. Même en plus grande quantité proportionnelle, le pyrèthre ne produit pas la mort de tous les moustiques avec toute sécurité, but que l'on cherche à atteindre dans la campagne contre la fièvre jaune.

Quelques auteurs ont recommandé comme produit plus efficace le mélange de pyrèthre avec le soufre, mais étant donné que cette substance revient beaucoup plus chère que l'autre il vaut mieux ne pas l'employer dans la fumigation.

Le soufre seul, en quantité égale (deux livres par mille pieds cubiques) produit la mort de tous les moustiques de l'habitation après trois ou quatre heures de fumigation. Il n'a d'autres inconvénients que celui d'attaquer certains tissus, les peintures et les métaux, mais rarement à un degré irréparable. Pour la fumigation on verse le soufre (en poudre) dans des poêles ou d'autres récipients qui seront placés dans d'autres plus grands, ces derniers remplis d'eau, de façon à étendre le soufre allumé qui sautille pendant la fumigation. On verse une petite quantité d'alcool sur le soufre pour en faciliter la combustion et on l'enflamme au moment d'abandonner l'habitation. Au bout de quatre heures on ouvre premièrement les portes extérieures et progressivement celles de l'intérieur pour donner libre cours aux vapeurs d'acide sulfureux. Pour la fumigation en grande sphère, rien n'est comparable au soufre au point de vue d'efficacité et d'économie.

Le gaz formaldéhyde est également un insecticide actif, ayant la propriété de pénétrer jusqu'à l'intérieur des armoires, malles, etc; qui ne soient pas hermétiquement fermées. On peut l'employer au moyen d'un générateur que l'on ferait fonctionner à l'extérieur de l'édifice, mais le coût de ce produit et les appareils spéciaux qu'il demande rendent son emploi impossible pour des vastes fumigations.

A La Havane, le Département d'Hygiène de Cuba emploie le procédé pour la génération du formaldéhyde dans les désinfections, au moyen du permanganate de potasse, qui n'exige pas des appareils spéciaux d'aucune espèce, donnant des résultats réellement favorables et économiques.

L'acide cyanhydrique est un gaz insecticide d'effets rapides et absolument infaillibles : mais comme il s'agit d'une substance toxique, il doit être employé par des personnes expertes. Il a l'avantage sur les autres culicides de ne pas attaquer les métaux, les peintures ou tissus d'aucune espèce et nul insecte ne survit à son action. On peut le produire dans une habitation en mêlant l'acide sulfurique dilué dans du cyanure de potassium (30 gr. de cyanure de potassium pour 1.000 pieds cubiques). Il suffit de deux à quatre heures, selon la capacité de l'édifice pour assurer la mort de tous les moustiques. Cet insecticide est surtout utile dans les églises, théâtres, grands salons, magasins.

La substance appelée culicide de Mim ou camphro-phénique exige, pour son usage, des appareils spé-

ciaux. Il faut en employer 4 onces pour mille pieds cubiques pendant trois heures. Son odeur est moins désagréable que celle du pyrèthre et n'imprègne pas tous les objets de la maison comme les autres culicides.

Dans un même édifice on peut employer différents culicides dans divers appartements afin d'éviter les inconvénients que présentent quelques-uns et profiter des avantages qu'offrent les autres.

En employant cette méthode d'une façon régulière et énergique, la commission de l'armée Américaine eut la satisfaction de voir s'éteindre le foyer endémique de fièvre jaune qui sévissait à Cuba, et ils purent aussi mener à bien la construction du canal de Panama, grandiose entreprise, où la mortalité des ouvriers fut effrayante.

Les héros de cette campagne contre le typhus amaril à La Havane, suivant les formules nouvelles de prophylaxie de Finlay, étaient : Gorgas et Guiteras. Le premier, Gorgas, médecin-major, de l'armée américaine eut aussi la gloire d'être l'un des chefs de la campagne anti-amaril à Panama. Guiteras, remarquable hygiéniste cubain assura, avec son concours personnel et sa grande expérience en médecine tropicale, l'extinction définitive du foyer endémique à La Havane.

Les trois commissions étaient d'accord pour considérer l'agent causal du typhus amaril comme étant un virus filtrant.

Dans cette période de l'histoire et de la prophylaxie

de la fièvre jaune il nous faudra ouvrir une parenthèse en 1918 où le savant japonais Noguchi, avec sa renommée incontestable, fit connaître au monde scientifique sa découverte sur ce qu'il croyait être l'agent étiologique du typhus amaril : la leptospire icteroïdes (théorie spirochetienne). Noguchi alla même jusqu'à créer des vaccins contre la lectospire et vaccina en Amérique du Sud (Equateur), et au Mexique sans avoir obtenu des résultats satisfaisants.

En 1927, le contrôle de ses expériences aboutirent à nous ramener à la théorie des virus filtrants. Fermons cette parenthèse historique pour passer à l'étude de la période contemporaine.

CHAPITRE III

La troisième époque de l'étude de la fièvre jaune débuta par une expérience sensationnelle. Il s'agissait de l'expérience faite par A. Stokes, J. H. Bauer et N. P. Hudson en 1927, transmettant la fièvre jaune au macaque.

Dès lors, la médecine en cette matière a pu faire des progrès remarquables en possédant dans les laboratoires des animaux réceptifs au virus amaril pour l'expérimentation.

Etudions les expériences de ces auteurs et les procédés qu'ils ont employés en vue de la prophylaxie :

I. — TRANSMISSION DU VIRUS AMARIL

AU « MACACUS RHESUS ».

Le 26 mai 1927, à Accra (Côte d'Or, Afrique) au moment où une épidémie de fièvre jaune sévissait aux environs de la ville, Stokes, Bauer et Hudson firent leur première expérience, désormais historique : 10 cmc. de sang sont prélevés sur deux sujets atteints de fièvre jaune, une femme souffrante depuis 27 heures et un homme atteint depuis 24 heures. Les deux

échantillons sont citratés et mélangés entre eux, sont injectés à un chimpanzé, à des cobayes et à deux *macacus sinicus* (1 cmc. de ce mélange sanguin par voie intra-péritonéale). Les deux singes tombent bientôt malades, font une poussée fébrile et meurent en hypothermie aux 8^e et 10^e jours respectivement. Les cadavres présentaient de l'ictère et des hémorragies ; le foie était pâle et marbré. L'examen histologique montrait de la nécrose et de la dégénérescence graisseuse hépatique et rénale quoique à un degré moindre.

Cette expérience a été confirmée à Dakar en 1928 par C. Mathis, A. W. Sellards et J. Laigret.

Dans les mémoires de Stokes, Bauer et Hudson, on constate, en outre, que le sérum des individus ayant eu une atteinte antérieure de fièvre jaune protège le macaque contre une dose mortelle de virus amaril.

Cette notion fut la base de l'étude épidémiologique de cette maladie. Elle permettait de faire un diagnostic rétrospectif de la fièvre jaune. Alors nous pourrions savoir si elle avait sévi depuis plus ou moins longtemps et son endémicité dans une région donnée.

Adrian Stokes, savant britannique et l'un des réalisateurs de la transmission de la fièvre jaune au *macacus* est mort dans son laboratoire à Lagos (Afrique) en septembre 1927, contaminé par la terrible maladie qu'il combattait. Après que le diagnostic de typhus amaril a été confirmé, il a voulu se sacrifier en se laissant piquer par des *Stegomyia* afin d'apporter, même mourant, son inestimable

concours pour combattre le fléau. Ainsi que Stokes, H. Noguchi, W. Young et J. W. Lazear ont payé de leur vie toutes ces recherches scientifiques.

A la mission Rockefeller (1927), non seulement on doit la notion de connaître la sensibilité du singe, mais aussi que le sérum de convalescents à la dose de 1/10 de centimètre cube protège le singe contre l'injection du virus ou la piquûre de l'aedes œgypte infectant.

Cette dernière constatation, c'est-à-dire la présence d'immunisines dans le sang des individus ayant subi une atteinte de la maladie, fut utilisée immédiatement par quelques chercheurs (Beaurepaire-Aragao, Brésil) comme moyen d'établir le diagnostic rétrospectif de la fièvre jaune.

Or, l'expérimentation avec des macacus rhesus (Singes asiatiques) était très coûteuse, et c'est Max Theiler qui, avec ses essais sur la souris blanche, en lui inoculant dans le cerveau le virus amaril de singe, a permis à Theiler lui-même de développer au point de vue pratique ce qu'on appelle le test de séro-protection.

II. — EXPÉRIENCE SUR LA SOURIS BLANCHE.

On broie dans un mortier environ quatre grammes de cerveau d'un macacus rhesus, mort de fièvre jaune typique (courbe de température classique ; a de la nécropsie : foie hypertrophié, jaunâtre, chamois, etc.) conservé à -12° centigrades pendant cinq jours.

L'addition à cette pulpe de 4 centimètres cubes du sérum de lapin normal et de 32 centimètres cubes d'eau physiologique (8.5 de ClNa par litre d'eau distillée) donne une émulsion que nous considérons comme diluée au 1/10. Elle est centrifugée à petite vitesse pendant dix minutes.

Deux gouttes de la partie supérieure sont inoculées dans le cerveau de dix souris adultes bien portantes et surveillées depuis quelques jours. L'émulsion, d'autre part, estensemencée avant les inoculations sur des tubes de cultures usuels (bouillon ordinaire, gélose inclinée, gélose veillon); après les inoculations sur gélose inclinée, tous ses tubes sont demeurés stériles.

Le 9^e jour après l'inoculation, les souris ne manifestent aucun trouble apparent, l'une d'elles est sacrifiée et le cerveau est prélevé. Le 10^e jour, trois souris malades sont sacrifiées et les cerveaux, prélevés aseptiquement, sont conservés à 12° centigrades pendant 29 jours.

Pour entretenir au laboratoire la souche ainsi passée à la souris, on doit procéder de la même manière que Theiler; deux cerveaux du précédent passage servent à préparer une émulsion au 1/100 en sérum de lapin normal et eau physiologique. Chaque souris du passage reçoit dans le cerveau 11 gouttes de cette émulsion.

C'est seulement à partir du troisième passage que les souris présentent une période d'incubation nette, de 7 à 8 jours. Leur infection se manifeste alors du-

rant 24 à 48 heures par des signes cliniques rappelant en tous points ceux observés par Max Theiler : mort après avoir présenté les paralysies du train antérieur ou postérieur.

III. — PROPRIÉTÉS DU VIRUS.

A l'Institut Pasteur à Paris, G. J. Stefanopoulo a étudié les propriétés du virus amaril : le « neurotrophe » des auteurs américains et le « viscertrophe » ou virus de singe.

D'après Theiler, chez la souris inoculée par voie cérébrale, le cerveau et le système nerveux périphérique seuls et la surrénale sont virulents ; le virus se propage par les nerfs, du centre vers la périphérie. W. A. Sawyer et W. Lloyd (1931) ont établi qu'après une inoculation intrapéritonéale massive, le virus apparaît rapidement dans le sang et circule pendant plusieurs jours.

Le virus amaril, sous forme de cerveau frais de souris, sacrifiée au moment des phénomènes encéphalitiques, conserve sa virulence lorsqu'il est congelé à -10° , pendant au moins trois mois, dans la glycérine neutre, pure ou diluée à 50 %, ou à l'état sec, en tubes scellés ; et à la glacière, la virulence persiste pendant au moins dix mois.

Dans ces conditions on remarque une atténuation de sa virulence, qui retarde un peu la mort des souris inoculées. Mais la virulence peut reprendre après de nouveaux passages.

Le virus de souris (cerveau) semble plus sensible à la température du laboratoire que le virus dit « simiesque » (foie).

Les auteurs américains donnent au chlorure de sodium des propriétés atténuantes sur les virus. Le liquide ascitique (Hughes), le liquide céphalo-rachidien et certains glucides, d'après Stefanopoulo, favorisent la conservation du virus.

IV. — TESTS DE SÉRO-PROTECTION.

Ces épreuves, imaginées par Theiler, consistent à injecter dans le cerveau du cobaye un mélange de virus et sérum suspects. Les réactions cliniques chez ce cobaye nous amènent à connaître la présence ou l'absence d'immunisines dans les sérums des individus suspects. De là leur immense importance en prophylaxie contemporaine.

La séro-protection peut être directe ou indirecte.

Nous pouvons faire *in vitro* l'expérience suivante : 0,5 cmc. d'émulsion au 1/100^e de cerveaux virulents en contact intime, à la température du laboratoire, pendant 30 minutes avec :

- A) 0,5 cmc. de sérum de lapin normal.
- B) 0,5 cmc. de sérum anti-amaril équin de Petit, Stefanopoulo et Frasey.
- C) 0,5 cmc. de sérum anti-amaril provenant d'un singe immunisé.

Les souris inoculées au cerveau par 12 gouttes de

chaque mélange succombent toutes dans le lot « A », et résistent dans les lots « B » et « C ».

L'épreuve de séro-protection indirecte est faite en injectant, dans la cavité péritonéale des souris, du mélange virus-sérum à examiner, après avoir irrité le cerveau avec une solution quelconque (amidon, ClNa , etc.) ; si la souris résiste à l'inoculation, le sérum contient des immunisines ; mais si, au contraire, elle présente une encéphalite avec paralysie du train postérieur ou antérieur, le sérum ne contient point d'immunisines et le sujet est susceptible d'être atteint de fièvre jaune.

L'importance de cette épreuve de séro-protection est énorme à différents points de vue. L'hygiène en a profité de façon remarquable. Nous allons nous attacher à présenter, dans les paragraphes qui suivront, une courte étude récapitulative des bienfaits prophylactiques qui en ont découlé :

- a) Comme moyen de diagnostic rétrospectif ;
- b) Comme moyen de détermination des régions qui, dans le passé, furent des foyers endémiques ;
- c) Comme moyen de déterminer des foyers actuels d'endémicité ;
- d) Comme moyen de dépister des foyers occultes ;
- e) Comme moyen de suivre le parcours d'une épidémie ;
- f) Comme moyen de contrôle des mesures sanitaires ;
- g) Enfin, pour constater l'extinction d'une épidémie.

a) *Diagnostic rétrospectif*. — D'après les expériences de Hughes et Swyer à Panama (1932), de Beewukes et Mahaffy (1933) aux colonies anglaises de l'Afrique (Nigeria et Sierra Leone), de Soeper et Andrade (1933) au Brésil, de Stefanopoulo (1931) en Afrique Occidentale Française, et de Recio sur des sujets cubains à Paris (1934), on peut constater, pendant de longues années, la présence d'immunisines dans le sérum des individus ayant été atteints de fièvre jaune, même sous la forme fruste ; c'est ainsi que l'on comprend facilement l'importance de l'expérience plus haut mentionnée, dans le diagnostic rétrospectif individuel. Recio nous présente, à ce sujet, une statistique assez éloquente : «... Nous avons fait prélever, à Cuba, un échantillon de sang sur 41 sujets, de race blanche ou noire, appartenant aux diverses catégories sociales, originaires de différentes localités de l'île et n'ayant jamais voyagé en pays endémiques.

« Parmi 12 personnes sur 16, nées avant 1901, époque de grande endémicité, on a constaté la présence d'anticorps anti-amarils dans le sang, soit 75 % ».

b) *Détermination des régions qui furent amariles*. — Une des conquêtes faites à l'hygiène par la séro-protection est bien celle de déceler avec une grande précision les zones ou régions qui, dans le présent ou dans le passé, furent décimées par le typhus amaril.

Ainsi, Stefanopoulo a pu, au moyen de ce pro-

cédé, délimiter, en Afrique Occidentale Française (1932) des régions endémiques.

c) Voici deux exemples très intéressants que nous donne, à ce sujet, l'auteur ci-dessus mentionné : « ... Dans un premier chantier, 2 cas de fièvre jaune venaient de se déclarer simultanément chez des Européens, qui s'y trouvaient depuis plusieurs mois. L'autopsie du premier confirma le diagnostic clinique. Le second guérit ; son sang prélevé aux fins d'examen sérologique fut positif. Il ne reste donc aucun doute sur la nature de la maladie. Ces deux malades campaient aux chantiers même, dans des paillotes, parmi des cases indigènes. Ils avaient l'habitude de se réunir le soir en plein air, sans prendre de précautions, et n'utilisaient que très rarement le moustiquaire.

« ... En 1931, dans un autre chantier, 8 cas de fièvre jaune ont été observés chez les Européens que leurs occupations obligeaient à habiter la région. Les mesures prises par le Service de Santé ont arrêté cette petite épidémie.

« D'après l'enquête menée sur place et d'après mes recherches de laboratoire, 5 de ces 8 cas trouvent leur origine dans un même village où une femme indigène succombait à la même époque avec des symptômes caractéristiques de fièvre jaune : coup de barre, courbe de température typique, subictère des conjonctives. Sur 24 examens pratiqués dans cette localité, j'ai obtenu 12,5 pour 100 de résul-

tats positifs, dont un enfant de 5 ans, un autre de 14 ans et un adulte de 35 ans qui n'est autre que le mari de la femme indigène signalée ci-dessus, ce qui prouve que ce village était un foyer actif de fièvre jaune. »

d) *Comme moyen de dépister des foyers occultes.* — La séro-protection nous amène aussi à trouver, avec beaucoup de facilité, les foyers dits « occultes », c'est-à-dire où la fièvre jaune a sévi dans sa forme légère, fruste, sans que la population ait su quelle était la véritable identité de la maladie qui la frappait.

Stefanopoulo nous en donne la preuve :

«... Or, sur un groupe d'ouvriers provenant d'un même village, j'ai procédé à une série de prélèvements de sang pour la recherche ultérieure du test de séro-protection. D'autre part, ces ouvriers étant en relation avec un village voisin, dans le même cercle, des prélèvements ont été faits, également, dans cette localité. Aucun de ces noirs n'avait jamais quitté la région. Sur 21 prélèvements faits dans ces deux localités, j'ai obtenu 11 résultats positifs, soit 52,6 %. Parmi les cas positifs, on relève 2 enfants de sept à douze ans et 9 adultes sur 12. On peut donc conclure que cette région était contaminée lors des prélèvements, sans pouvoir préciser l'ancienneté du typhus amaril dans le pays. Très probablement, une épidémie occulte avait sévi chez les manœuvres de ces chantiers mêmes.

«... On admettait que les voies de communication

jouent dans la diffusion du typhus amaril un rôle très important. Les recherches de laboratoire confirment cette notion. Des foyers existent au bord des grandes routes, qui peuvent passer inaperçus. Voici l'exemple d'un village situé au bord d'une grande route inter-coloniale, qui est le lieu de passage de camions et le rendez-vous de commerçants Dioula. On n'avait jamais signalé de cas de fièvre jaune dans ce village, mais ce n'est qu'exceptionnellement qu'un Européen s'y installait. Ayant effectué 14 prélèvements chez des enfants, j'ai obtenu 21,4 % de cas positifs. Ce village doit être considéré comme un foyer récent et occulte de fièvre jaune. »

e) *Comme moyen de suivre le parcours d'une épidémie.*

— Cette méthode possède un autre avantage qui présente une grande importance, c'est la possibilité qu'elle nous donne de suivre presque exactement le parcours d'une épidémie amarile depuis ses débuts jusqu'à sa disparition, qui peut avoir eu lieu même plusieurs années auparavant. Cela nous indique la marche à suivre pour le lever de cartes géographiques montrant le passage du fléau amaril dans diverses régions. On déduit de là la très grande importance du rôle que jouent les communications dans la propagation de la fièvre jaune.

f) *Comme moyen de contrôle des mesures sanitaires.* —

La séro-protection est en effet le seul procédé, presque absolument sûr qui puisse nous permettre de

contrôler la véritable disparition d'une épidémie amarile, dans une localité quelconque où l'on a appliqué antérieurement les moyens prophylactiques modernes de la lutte contre cette maladie (guerre au moustique, vaccination des individus, etc.)

Des exemples affirmant cette thèse nous sont donnés par Mahaffi à Panama, de Recio, de Stefanopoulo en Afrique. Ce dernier nous dit « ... Ainsi, un village situé sur la ligne de chemin de fer avait été atteint de fièvre jaune pour la dernière fois en 1910. J'y ai effectué une série de prélèvements ; 14 enfants ont été examinés avec un résultat négatif ; par contre, sur 11 adultes, 4 ont fourni une réaction positive. Par conséquent, cette localité doit être considérée comme exempte actuellement de fièvre jaune ; les mesures prises antérieurement ont donc été efficaces ».

Cette méthode a donc énormément raccourci les observations toujours pénibles qu'avant la découverte de la séro-protection, on était obligé de faire pour constater les mesures sanitaires prises au préalable.

g) *Pour constater l'extinction d'une épidémie.* — D'après les paragraphes précédents cette affirmation devient évidente ; ainsi Hughes et Sawyer à Panama ont pu prouver la non existence d'individus immunes parmi ceux nés après l'éradication de la fièvre jaune de ce pays. Le professeur Recio, de La Havane, a conclu de même, à la non immunité des sujets cubains nés après 1900, date de l'extinction du foyer amaril à Cuba.

DISCUSSION DE LA SÉRO-PROTECTION.

Le professeur Tanon s'étonne devant le grand nombre des réactions positives du test de séro-protection, car en croyant sa valeur absolue, l'aire d'endémicité de la fièvre jaune serait considérable, et plus étendu que ne le faisait pressentir la clinique. Ainsi il existerait des individus immunisés, au moins par une atteinte antérieure du typhus amaril dans sa forme fruste dans une zone, en Afrique, qui s'étendrait depuis le Sénégal jusqu'au Soudan Anglo-Egyptien, puis en Amérique Centrale et du Sud. Van Hof, Fornara, Henry et Henrartont trouvent au Congo Belge des proportions variables 40 % chez les adultes et 0 % chez les enfants dans le bas-Congo ; ce qui prouverait que la maladie a disparu depuis 1927. Au Cameroun, d'après Boye, il y aurait une moyenne de 47 %. Et de 95 % où le commerce et les échanges sont plus actifs : et pourtant jamais on a vu de fièvre jaune dans ce pays.

Pour cela, Ricardo Jorge discute la valeur de la séro-protection dans la forme employée à présent. Dans les régions où on n'a pas vu la maladie, il peut y avoir des porteurs de germes, a moins que le virus ne s'y trouve sous une forme inconnue. Et même dans les endroits où on a trouvé un test positif, on ne peut en conclure que le typhus existe alentour. Encore, tous les pourcentages ne sont pas comparables ; en Angola, où on n'a pas vu de fièvre jaune depuis 1890, on a trouvé des tests positifs, et à San-

Thome où jamais la maladie n'a été démontrée, on en a trouvé aussi. Il faut donc savoir la valeur de ce test, dit le professeur Tanon «... qui donne des résultats positifs, même dans les endroits où la fièvre jaune n'est jamais venue, quelle est sa valeur bio-sémiologique ou bio-démique comme pense Ricardo Jorge ? Il se trouve là devant des incertitudes analogues à celles de la réaction de Bordet-Wassermann. Il est évident que cette critique est très judicieuse, et que tout en accordant de l'importance aux tests de protection, on ne peut pas la considérer comme absolue ».

Cependant, le professeur Hoffmann — qui a fait des études remarquables sur la fièvre jaune — dans un article paru à La Havane (*Boletín Oficial de Sanidad y Beneficencia*) en décembre dernier, ne confirme point cette opinion ; il tâche de prouver que les grands pourcentages d'immunisés (séro-tests positifs) observés dans certaines contrées (Soudan Anglo-Egyptien) sont dus à la méconnaissance des formes frustes de la maladie dans lesquelles l'examen histologique du foie n'a pas été fait. Il assimile ainsi à la fièvre jaune une épidémie qui, en 1928, sévissait au Soudan Anglo-Egyptien, et dont l'origine ne fut pas prouvée.

VACCINATION

C'est un fait indiscutable, qu'à la suite des travaux et du succès des méthodes d'immunisation active employés en Angleterre par Jenner contre la variole, le monde médical se tourna vers ce procédé qui, théoriquement devait réussir dans presque toutes les maladies contagieuses. Finlay, que la fièvre jaune intéressait tout particulièrement, tâcha d'appliquer les méthodes de Jenner pour la combattre. C'est ainsi que ses expériences s'étendent de 1881 à 1900. Nous trouvons dans l'un de ses écrits, datant de 1901, la raison qui l'amena à de tels travaux : «... Je me suis adonné, l'année suivante (1882) à étudier les manifestations bénignes naturelles de la maladie, afin de pouvoir les comparer avec les formes légères que l'on ne pouvait attendre qu'avec les inoculations préventives que je me proposai. »

Sa technique consistait à faire piquer l'individu dont on désirait l'immunisation active, par un ou deux moustiques infectés, un, deux et jusqu'à six jours auparavant, par des sujets atteints d'une manifestation bénigne de fièvre jaune.

Au cours de 19 années d'expériences, à une époque où le typhus amaril était endémique à la Havane, Fin-

lay inocula ainsi 104 cas. Parmi eux, le 45 pour 100 ayant été patiemment observé pendant 14 ans en fut épargné.

C'est en procédant d'une façon analogue et avec le même but préventif que Guiteras (La Havane) en 1901 fut piquer par des moustiques (*Stegomyia*) des cas bénins de fièvre jaune, en l'appliquant ensuite 12 jours après, à l'individu qu'on voulait vacciner. D'après sa statistique de 23 cas vaccinés de cette façon, 7 furent atteints de formes très graves de la maladie et il se produisit 3 décès.

A la suite de ces expériences d'immunisation active, pratiquement rien n'avait été fait jusqu'en 1926 et 1927 époque à laquelle la nouvelle théorie Spirochettienne de Noguchi sur l'étiologie de l'infection semblait à tel point établie, qu'elle poussa le dit savant japonais à la préparation d'un vaccin au moyen de culture de *Leptospire Ictéroïde*. C'est avec ce produit que lui-même, Parejas et d'autres ont réalisé plus de 20.000 vaccinations, en Amérique Centrale en Amérique du Sud et en Afrique Occidentale.

Les résultats que ces auteurs nous ont présenté ont toujours été satisfaisants. Mais il est certain que les succès apparents obtenus par ce vaccin n'étaient pas précisément la conséquence unique de son pouvoir immunisateur, mais surtout, et actuellement on peut dire presque exclusivement, de l'application des procédés classiques de lutte contre le moustique et d'isolement des malades, qui ont toujours été très efficaces.

On peut dire que c'est au cours de la troisième époque de notre division historique du typhus amaril, que la vaccination en tant que méthode prophylactique de l'infection a réalisé les plus grands et les plus satisfaisants progrès. Et quoique actuellement on ne puisse, d'une façon absolue, la considérer comme un procédé entièrement efficace au point de vue pratique, le cours des dernières expériences paraît indiquer clairement la solution définitive du difficile problème de la prophylaxie de la fièvre jaune par l'immunisation active.

Edward Hindle (Londres) en 1928, essaya chez les animaux d'abord, puis chez l'homme, un vaccin formolé et un vaccin phéniqué, préparé au moyen d'une émulsion de foie et de rate de macacus rhesus infectés.

La plus grande partie des animaux ainsi vaccinés résista à l'action du virus actif, il y eut cependant quelques cas de décès par fièvre jaune typique. Ultérieurement, ce même auteur fournit au Congo Belge 1.000 cmc. du vaccin en vue de la vaccination des indigènes à Matadi.

D'autre part, en 1928, Petit et Stefanopoulo essayèrent l'application d'un virus atténué par exposition pendant plusieurs jours à la température ambiante d'une émulsion d'organes virulents (macacus rhesus) additionnée de formol, qu'ils ont appelée « anavirus ». Ce produit réussit dans quelques cas à immuniser des macacus.

Beaurepaire-Aragao au Brésil (1929), injecta du

sérum de convalescent suivi d'une émulsion d'organes virulents. Il essaya aussi un vaccin formolé-phéniqué qui fut adopté par le Département de la Santé Publique dans son pays.

Carlos Chagas (Rio-de-Janeiro) dans la même année appliqua un virus formolé à 25.000 individus, ayant obtenu des résultats remarquables à en juger par ses statistiques.

Cependant, la découverte de la transmission de la maladie au macacus, ainsi que l'expérience réalisée par Max Theiler, en Amérique (1930), qui permit l'obtention d'un virus « neurotrope », lequel ne produit point chez le macacus la forme grave, typique de la maladie, tout en lui donnant une immunité suffisante pour résister à l'inoculation du virus commun (viscéro-trope), prouvent l'infinité de tentatives et de procédés que les savants ont essayés chez les animaux d'abord avec plus ou moins de succès et chez l'homme ensuite, auquel on les applique actuellement.

D'une façon générale, les méthodes les plus récentes employées dans les foyers endémiques, se réduisent à deux et dérivent toutes de l'utilisation du virus murin « neurotrope ».

De l'expérience de Max Theiler dérivent deux méthodes. La première consiste à inoculer le virus sans lui ajouter du sérum immun (Sellards, Laigret) ; ce dernier a tenté de titrer l'activité du virus. La seconde consiste à additionner au virus un sérum immun, évitant ainsi, autant que possible, les accidents probables de la vaccination : c'est le procédé de

Sawyer, Kitchen et Lloyd (New-York), de Findlay (Londres), de Beaurepaire-Aragao (Brésil) ; Petit et Stefanopoulo ont substitué à l'immun-sérum humain celui du cheval, ce qui a étendu remarquablement la méthode de la séro-vaccination.

Findlay (Londres), en 1932, inocula 230 personnes suivant la méthode de Sawyer (séro-vaccination) sans qu'elles aient éprouvé un accident important quelconque ; ayant constaté, ultérieurement, la présence d'immunisines amariles dans leur sérum.

Il est difficile pour le moment de se prononcer pour l'un ou l'autre de ces procédés, mais il est permis de se demander l'avenir qu'ils présentent.

Tout d'abord une remarque s'impose : le vaccin agit sans doute chez les macaques qu'on inocule, mais le virus employé n'est probablement pas le même que celui qui ravage les pays d'endémicité, car il a été, depuis environ huit ans, conservé dans les laboratoires par passages successifs de macaque en macaque. Les souches de virus les plus récentes sont la souche « Française » et celle d'« Asibi » de 1927. On peut vraisemblablement craindre une modification quelconque, qui rende discutable l'efficacité du vaccin.

De plus, on sait que les résultats des vaccins n'ont souvent, et malheureusement, pas été les mêmes chez les animaux et chez l'homme, ce qui est aussi un obstacle à une conclusion certaine.

Cependant, il existe déjà une opinion très favorable à l'efficacité pour l'homme des vaccinations actuellement pratiquées, car les faits nous montrent que, depuis

l'emploi de la vaccination anti-amarile chez toute personne travaillant dans un laboratoire s'occupant de la fièvre jaune, les contaminations ont diminué notablement. Et nous savons combien de chercheurs ont été atteints du typhus amaril avant l'emploi de cette pratique.

L'efficacité des vaccinations reste très difficile à prouver, en l'absence d'épidémies atteignant dans une ville ou une petite localité un grand nombre de personnes ; seul cas où pourraient rapidement être constatés les effets du vaccin. Aujourd'hui, les épidémies sont rares, grâce aux progrès des méthodes modernes de prophylaxie, et l'on remarque seulement des cas isolés, constituant des foyers limités et disparaissant vite.

Alors, c'est seulement l'avenir qui nous renseignera sur l'efficacité de la vaccination préventive contre la fièvre jaune, en suivant pendant de longues années les vaccinés des régions tropicales. Cette patiente observation nous permettra de faire un critérium sur les avantages et inconvénients des deux méthodes différentes de vaccination : la séro-vaccination et la méthode de vaccination pure (Sellards, Laigret). Le premier procédé (séro-vaccination) conférant une protection aussi durable et efficace que celle de la vaccination pure, avec l'avantage des vaccinations intradermiques d'entretien, sera vraisemblablement adopté, étant donnée la facilité si grande de son application. Le procédé Sellards-Laigret consiste en trois vaccinations échelonnées dans

une période de quarante jours avec plusieurs mises en observation.

En 1934, Laigret nous a fait connaître les résultats de ses expériences parmi 2164 cas vaccinés suivant sa méthode. $\frac{1}{3}$ des individus dut subir des réactions fébriles et quelques-uns présentèrent de l'albuminurie : deux cas furent particulièrement graves. Cet auteur a pu constater, par la séro-protection, que les cas ayant présenté des réactions fébriles ont été immunisés, de même que les $\frac{2}{3}$ restant.

Tout dernièrement, l'Office international d'hygiène publique, dans sa session d'octobre 1934, vient de formuler ses conclusions en matière de vaccination :

« Le comité est d'avis que la vaccination anti-amarile est à recommander. Il fait toutefois la remarque que l'emploi d'un vaccin constitué par du virus vivant sans immun-sérum semble comporter certains risques qui incitent à la prudence.

« A l'heure actuelle, quoique le pouvoir protecteur de ces divers vaccins ait été prouvé par des méthodes biologiques, la commission ne peut émettre d'avis sur leurs avantages respectifs. »

« Elle attire l'attention sur le fait que pour pouvoir juger dans la pratique de leur valeur respective, au point de vue de la protection conférée aux vaccinés contre le virus circulant dans les pays d'endémicité, il faudra suivre ces vaccinés au cours de leur existence dans ces pays.

« Elle insiste donc, sur la nécessité d'un tel contrôle et attire à cet égard d'une manière très pres-

sante l'attention des divers pays appliquant la vaccination. »

En Angleterre, dans le mois de novembre dernier, Findlay vient de publier dans *The Lancet*, le résultat de ses expériences, en appliquant la méthode de Laigret (vaccins atténués) sur le rhesus, dont les conclusions de ses travaux sont les suivantes : l'immunité paraît liée à la question de la circulation du virus neurotrope vivant dans la circulation périphérique.

D'après la statistique donnée par l'auteur anglais, sur dix singes (*macacus rhesus*) inoculés par voie sous-cutanée, pendant quatre jours avec du virus atténué, l'un d'eux succombe au treizième jour à conséquence d'une encéphalite.

Donc, il semble être possible que quelquefois la barrière entre le sang et les centres nerveux puisse être surmontée par le virus. Ce la raison par laquelle le savant britannique fait de sérieuses réserves sur l'application à l'homme de cette méthode.

INCONVÉNIENTS AUX MÉTHODES DE VACCINATION PAR L'EMPLOI DE VIRUS ATTÉNUÉ

Nous empruntons à Findlay, les principaux inconvénients qu'on peut faire à la méthode de vaccinations par les virus atténués.

«... que l'immunisation avec un virus atténué était toujours associé à la présence de virus neurotrope vivant dans le courant sanguin. Quant après la première injection de cerveau de souris atténué, on ne peut

révéler, pendant quatre jours, la présence de virus circulant, aucune immunité ne se produit.

Stefanopoulo (1934) a rapporté le cas d'un macacus mort de fièvre jaune typique par inoculation de virus « viscérotrope » traité par le bleu de méthylène et qui ne tuait plus la souris.

«... Par conséquence on doit conclure que, par atténuation du virus amaril neurotrope, soit par exposition pendant quatre jours à 20° centigrades, soit par exposition au pointolite en présence du bleu de méthylène, on aboutit aux résultats suivants : ou le virus est tué et, alors, il n'immunise plus ; ou il n'est pas tué, dans cette condition, l'immunité apparaît, mais le virus sera présenté pendant un certain temps dans le torrent sanguin.

Si le virus circule dans le sang périphérique, il en résulte un double danger pour l'individu lui-même et pour la collectivité au milieu de laquelle il vit, sauf en cas d'absence complète de moustiques vecteurs. Les dangers qui résultent de la présence de virus amaril dans le torrent sanguin au cours de l'immunisation, sont :

- I. — La possibilité que le virus neurotrope lui-même provoque des lésions du foie, du rein, du cœur, ou qu'il redevienne un virus amaril viscérotrope.
- II. — La possibilité que le virus neurotrope passe dans l'organisme du moustique vecteur ».

Pour affirmer les possibilités ci-dessus mentionnées, l'auteur britannique apporte des travaux de Davis, Lloyd, de Stefanopoulo et ses expériences personnelles, comme nous allons le voir.

«... Ainsi Davis, Lloyd, Frobisher (1932) ont rapporté le cas d'un macaque qui présenta une encéphalite neuf jours après avoir été piqué par des moustiques infectés avec du virus neurotrope et un fait analogue a été rapporté par lui-même (1934) d'un singe vacciné avec du virus atténué par un séjour à 20° centigrades.

De même, Stefanopoulo (1934) rapporta le cas d'encéphalite spontanée chez un cobaye, consécutivement à une inoculation intrapéritonéale de virus neurotrope.

Clarke et Findlay (1934) ont démontré que le hérisson inoculé avec du virus amaril neurotrope par la voie sous-cutanée ou intrapéritonéale meurt invariablement de fièvre jaune avec présence de virus dans le cerveau, les animaux étant saignés à blanc.

Enfin, d'après Findlay, il résulte des expériences très récentes qu'il a été possible de transformer chez le macacus rhesus une souche de virus neurotrope de fièvre jaune, après plus de 200 passages dans le cerveau de la souris en une souche viscérotrope qui peut tuer le rhesus en 5 ou 7 jours avec nécrose intense du foie et vomito negro.

INCONVÉNIENTS DE LA MÉTHODE DE LA SÉROVACCINATION

Le principal inconvénient de la méthode de Sawyer consistait surtout dans la difficulté de trouver le sérum de convalescent en quantité suffisante. Pettit et Stefanopoulo ont obvié cet inconvénient par l'emploi de sérum équin, en étendant ainsi largement son utilisation.

La séro-vaccination, en dehors de la difficulté d'utiliser le sérum en plus du virus, présente les inconvénients de toutes les introductions des albumines hétérologues dans l'organisme, c'est-à-dire les troubles sériques (urticaires, œdèmes, éruptions, etc...).

CONCLUSIONS

D'après cette courte étude de la prophylaxie de la fièvre jaune et de ses tests de protection, nous croyons, en résumant nos résultats, pouvoir émettre les conclusions suivantes :

I. — Dans la prophylaxie de la fièvre jaune, rien d'efficace n'a pu être réalisable, avant la découverte du moustique (*Culex mosquito*) comme agent vecteur du virus (Finlay, 1881).

II. — C'est à partir de l'année 1900, lors de la confirmation des théories du savant cubain, que les principes classiques sur lesquels repose la prophylaxie moderne du typhus amaril, furent établis :

- a) Lutte contre le moustique ;
- b) Isolement du malade pendant sa période infectante du premier au troisième jour de la maladie.

III. — Un moyen auxiliaire des plus puissants dans la prophylaxie de la fièvre jaune dérive des expériences réalisées par Max Theiler, Pettit et Stefanopoulo, qui tout en nous donnant une connaissance

plus approfondie de la maladie, ont abouti au test de séro-protection dont la grande importance se manifeste :

- a) Comme moyen de diagnostic rétrospectif ;
- b) Comme moyen de détermination de foyers actuels d'endémicité ;
- c) Comme moyen de dépister des foyers occultes ;
- d) Comme moyen de suivre le parcours d'une épidémie ;
- e) Comme moyen de contrôle de mesures sanitaires ;
- f) Pour constater l'extinction d'une épidémie.

IV. — Quoique l'on ne puisse actuellement considérer comme résolu le problème de la vaccination contre la fièvre jaune, des progrès considérables ont été faits dans ce sens tout dernièrement et qui nous permettent d'espérer l'obtention de la méthode idéale de vaccination anti-amaril dans un prochain avenir.

V. — Il est possible que la sérothérapie anti-amarile constituera dans le futur, une arme puissante pour combattre ce fléau de l'humanité.

Vu : le Président de la thèse,
TANON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Carlos, Fynlay (J.)* — Apuntes sobre la historia primitiva de la fiebre amarilla (Anales de la Academia de Ciencias Físicas y Naturales de la Habana, t. XXI, 1884, p. 265-291).
- Guiteras (J.)*. — Notas sobre fiebre amarilla y tuberculosis en Cuba (Bol. of. de la Secretaria de Sanidad y Beneficencia, 1, avril 1909).
- Pettit (A.)*. — Virus Amaril.
- Raynaud (P.)*. — Vaccins et sérums contre la fièvre jaune. Thèse Marseille.
- Agramonte (A.)*. — Profilaxis de la fiebre amarilla en Cuba.
- Theiler (Max)*. — A yellow fever protection test in mince by intracerebral injection (Ann. of Trop. Med. and Parasitology, t. XXVII, avril 1933).
- Sellards et Laigret*. — C. R. Acad. Sc., 1932.
- Mathis (M.)*. — Contribution à l'étude du virus amaril et à la vaccination de la fièvre jaune. Thèse Paris.
- Stefanopoulo (G. J.)*. — Sur la détermination des foyers d'endémicité amaril (Bull. de l'Acad. de Méd., janvier 1933).
- Hughes (T. P.) and Sawyer*. — Significance of immunity test in Epidemiology as illus traded in yellow fever (The Journ. of Am. Med. Ass., septembre 1932).
- Boyé*. — Les vaccinations contre la fièvre jaune (l'Hygiène sociale, décembre 1934).

Bcewukes (H.) and Mahaffi. — The past incidente and distribution of yellow fever in West African are indicate by protection test surveys (The Royal Society of Trop. Med. and Hyg., juin 1934).

Recio (A.). — Absence d'immunisines anti-amariles chez les cubains nés après la disparition de la fièvre jaune (Bull. de l'Acad. de Méd., novembre 1934)

Stock, Bauer et Hudson. — Amer. J. Trop. Med., 1928.

Finlay (G. M.). — Immunisation contre la fièvre jaune au moyen de virus neurotrope vivant et d'immun-sérum hétérologue (J. Path. et Bact., 1934).

Taron (L.). — La médecine coloniale, 1934.

Hoffmann (W. H.). — La endemicidad amarilla en el Africa (Bull. Off. de Sanidad de Cuba, décembre 1934).

